

Alergijske bolesti – uzroci i posljedice

prim. dr. sc. Sanja Popović-Grle

Klinika za plućne bolesti Jordanovac

U modernoj civilizaciji promjene načina življenja smanjuju utjecaj infektivnih uzročnika na imunološki sustav: uz produljeni boravak u zatvorenim prostorima, dovele su do realnog porasta alergija. Prema von Pirquetu (1906.), alergija je promijenjeno stanje imunološke reakcije. Najčešća alergijska bolest je alergijski rinitis, potom atopijski dermatitis, astma i alergijske reakcije probavnog sustava. Uzroci alergijske reakcije mogu biti alergeni iz zraka (inhalacijski alergeni), kao što su cjelogodišnji alergeni (grinja, alergen mačke), ili sezonski alergeni (pelud stabala, trava ili korova). Ambrozija (*Ambrosia artemisiifolia* ili *elatiar*) ili limundžik, nazvana tako zbog svojih žutih cvjetova, najčešći je uzročnik alergijskog rinitisa krajem ljeta. Preventivnim se pak mjerama, ranim otkrivanjem alergijskih bolesti i odgovarajućim liječenjem život s alergijama može učiniti kvalitetnijim

Posljednjih pola stoljeća, osobito unatrag 20-ak godina, u cijelom svijetu prati se porast alergijskih bolesti (SLIKA 1). Razloge takvog epidemiološkog trenda medicinska znanost ne može objasniti, iako se spominju neki čimbenici koji mogu imati utjecaja. Jednim dijelom su za nastalo stanje odgovorne promjene u okolišu. Civilizacijski pomaci i zapadnjački način življenja donijeli su promjene higijenskih navika, koje su rezultirale smanjenom izloženosti bakterijskim supstancijama, kao što su endotoksini i općenito imunostimulacijske bakterijske deoksiribonukleinske (DNA) sekvence. Djeca u gradovima nemaju kontakt s domaćim životinjama i obitelji su manje, što se u istraživanjima pokazalo rizičnim čimbenikom za razvoj alergija. Možda je to dio odgovora zašto u najranijoj dobi djeteta dolazi do usporenog razvoja ravnoteže između Th1 i Th2 odgovora limfocita, te se u atopijske djece pojačano luči citokinski profil Th2 limfocita koji favorizira alergijski odgovor organizma. Ovim pitanjima bavi se „higijenska hipoteza“. Modernim načinom života smanjena je i izloženost parazitima, što može imati ulogu u porastu alergija. Osim toga, zagađenost okoliša, sa zrakom zasićenim tvarima izgaranja dizelskih goriva, pridonosi da alergeni postaju agresivniji i lakše prodiru kroz sluznicu dišnog sustava u organizam. Ne samo da se mijenja vanjski okoliš, nego se značajno mijenja i unutarnji okoliš, u kojima ljude provode sve više vremena. Povećava se izloženost prašinskim grinjama, žoharima, plijesni, dimu cigareta, vlazi, a smanjeno ili ukinuto prirodno prozračivanje prostorija, umjesto kojeg se koristi umjetna ventilacija, dodatno pogoršava kvalitetu zraka koji se udiše. U takvom mikrookolišu sjedi se

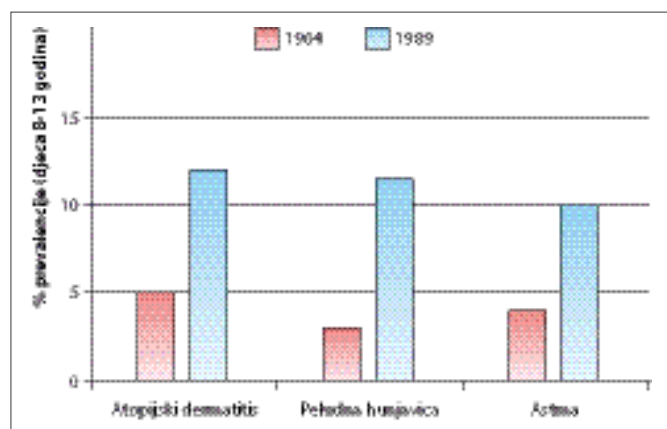
satima, bez dovoljnog poželjnog kretanja na čistome zraku.

Drugi dio uzorka porasta promjena leži u novim, promijenjenim navikama prehrane novorođenčeta, sa sve manjim brojem dojene djece i prekratkim dojenjem, koje bi kao isključivi način hranjenja trebalo trajati 4-6 mjeseci. Ukoliko djeca ne mogu biti dojena, preporučuju se hidrolizirane formule hrane za djecu, a sojini pripravci samo u slučaju jasne indikacije i bolesti metabolizma. I odrasli ljudi pojačano su izloženi posve novim alergenima u hrani na koje nisu tradicionalno navikli, a što je donijela globalizacija, ubrzanje transporta i brojna putovanja. Ove promjene u prehrani, uz smanjeno unošenje svježih namirnica, sve manje sirove hrane bogate antioksidansima, mogu dovesti i do promjena crijevne mikroflore, što možda pridonosi alergijskoj preosjetljivosti. Zbog toga se sve više govori o pozitivnoj ulozi probiotika u prehrani, koji se mogu koristiti od rane dječje dobi. U kontekstu povećanja broja osoba s alergijama značajan doprinos daje brzo i stresno življenje. Stres je složeni imunobiološki proces u kojem se oslobađaju brojne supstancije u mozgu, a koje mogu imati utjecaj na promjenu imunološku reakciju organizma.

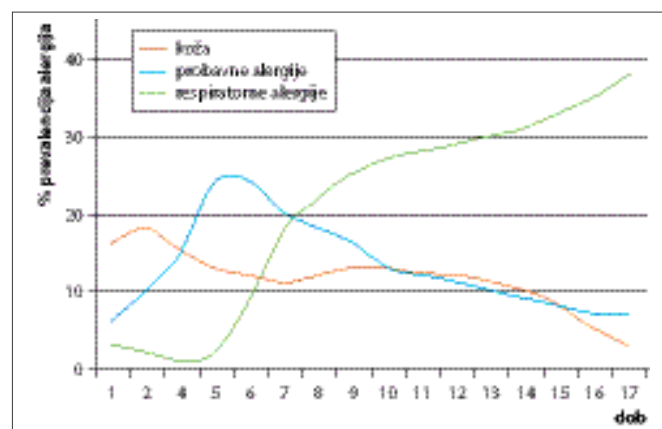
Genetika alergija

U manjeg dijela djece alergije su nasljedne, ali je u proces nasljeđivanja uključeno više gena na raznim kromosomima. Do sada je opisano 100 gena vezanih za astmu, od čega se 25 gena spominje u više od jedne studije koja je ispitala povezanost gena i pojavnost astme. Čini se da se neki nejasni rezultati koji su proizašli iz velikih istraživanja mogu objasniti različitim genetskim naslijeđem

Slika 1. Porast prevalencije astme i atopije



Slika 2. Prevalencija alergijskih bolesti prema dobi



pojedine osobe i posljedičnim polimorfizmom gena. To se osobito tiče uloge endotoksina u primarnoj prevenciji alergija. Naime, jedna konstelacija gena nakon povećane izloženosti alergenu djelovat će zaštitno, dok će druga konstelacija gena uzrokovati nastanak alergijske reakcije, uz istu ekspoziciju istom alergenu. Možda upravo stoga znanstvenici nemaju točno obrazloženo nastanka alergijskih bolesti, jer alergije uzrokuje kombinacija više čimbenika, a koja je, ovisno o genetskom nasljeđu pojedinca, uvijek drugačija. Situaciju dodatno komplicira i vrlo značajno vrijeme izloženosti nekim alergenima. Npr. izloženost alergenu mačke u dojenačkoj dobi ubrzat će sklonost alergijskoj preosjetljivosti, a izloženost tom istom alergenu mačke nakon druge godine života djelovat će zaštitno.

S obzirom na su uzroci alergijskih bolesti tako isprepleteni, dijelom nejasni i da se u alergijskim bolestima još uvijek ne može koristiti genska terapija promjene „alergijskih“ gena, primarna prevencija alergijskih bolesti nije moguća. Međutim, ono što jest moguće i što je potrebno provoditi je sekundarna prevencija: rano prepoznavanje alergijskih bolesti i kvalitetno smanjenje simptoma bolesti, izbjegavanje alergena i edukacija bolesnika kako bi liječenje bilo najučinkovitije, a posljedice spriječene.

Kliničke manifestacije alergijskih bolesti

Alergijske bolesti zahvaćaju svakoga četvrtog stanovnika Zemlje, u djetinjstvu češće dječake, a u odrasloj dobi žene. Alergija je promijenjeno stanje imunološke reakcije, kako ju je definirao von Pirquet 1906. godine, i time stvorio novu kliničku disciplinu. U alergiji organizam neprimjereno jako reagira na supstancije na koje ne bi trebao reagirati i krivo prepoznaje „neprijatelja“. Nastaje borba protiv stvari kojih u zraku ima u velikim količinama i protiv koji se ne bi trebao boriti, npr. peludi. S obzirom da imunološki sustav ima savršenu memoriju, svaki put kad se ponovno susretne s stvari na koju je alergičan, odvije se alergijska reakcija. Ponekad je to bezazlena reakcija na sluznici nosa, kihanje i curenje vodenaste sekrecije iz nosa, a ponekad potencijalno smrtna reakcija – anafilaktički šok. Alergijska reakcija može biti prisutna na svim organima koji su u neposrednom dodiru s okolišem: sluznica gornjih i donjih dišnih putova, koža i sluznica probavnih organa. Ovisno o tome koji je organ zahvaćen, simptomu su različiti. Na koži se javljaju razni osipi i plikovi (urtikarija), u probavnom sustavu nastaju proljevi (često uz bolove u trbuhu). Kada su zahvaćeni gornji dišni putovi (nos, ždrijelo, uši) javlja se curenje i začepjenost nosa, kihanje, svrbeža sluznica nosa i očiju, što nazivamo rinitisom, dok u težim slučajevima reakcija zahvaća i donje dišne putove te se javlja astma uz kašalj, sviranje u prsima i gušenje. Alergijske reakcije na hranu i lijekove nešto su rjeđe zastupljene.

Pokretači alergijskih reakcija – alergeni

Alergija se može razviti na supstancije koje unosimo u organizam putem disanja iz zraka, putem probave ili umjetnim putem iz lijekova. Tvari koje unosimo zrakom zovu se inhalacijski alergeni, one koje unosimo hranom nutritivni alergeni, a iz lijekova nastaje medikamentozna alergija. Najčešći inhalacijski alergeni su grinje u kućnoj prašini, dlake životinja, osobito mačke i psa, plijesni, te razne peludi biljaka, poput peludi stabala, trava ili korova. Među povrćem najizraženija je senzibilizacija na grah, pri čemu postoji križana reaktivnost na grašak, soju i kikiriki. Od voća najčešća je preosjetljivost na bobičasto voće (jagode, borovnice). Međutim, u odrasloj dobi znatno je više proglašeni alergija na hranu no što ih zapravo ima, jer velik dio reakcija na hranu nije alergijske naravi već označava nepodnošljivost drugog porijekla. Među alergijama na lijekove najčešća je medikamentozna alergija na penicilin, ali i na ostale antibiotike. Znatne probleme stvaraju alergije na analgetike, anestetike ili preosjetljivost na jodne kontraste, što otežava dijagnostičke postupke u radiologiji. Moguć je razvoj alergijske reakcije na bilo koji primijenjeni lijek.

Pojavnost alergija u odnosu na dob

Najčešća alergijska bolest ovisi o dobi čovjeka. U ranoj dojenačkoj dobi najčešće su gastrointestinalne alergije s preosjetljivošću na mlijeko, jaja ili neke druge alergene iz hrane. U dobi od tri-četiri mje-

seca do godinu dana najčešći je alergijski dermatitis ili neurodermitis, s crvenilom, svrbežom i hrapavošću kože na obrazima, iza ušiju, pregibima laktova, šaka, koljena ili stopala. U pubertetu najčešća alergijska bolest postaje alergijski rinitis, koji kasnije tijekom života čvrsto drži prvo mjesto, uz pojavnost bolesti u oko 15% odraslog pučanstva. Astma se obično javlja između druge i treće godine života, češće u muške djece, i zahvaća oko 5% odraslih ljudi (SLIKA 2).

Alergijski rinitis

Alergijski rinitis najčešće se javlja kao posljedica alergijske preosjetljivosti na pelud. Postoje tri velike skupine biljaka koje uzrokuju alergijsku senzibilizaciju u ljudi, a to su pelud stabala, trava i korova. Svako zemljopisno područje ima karakteristične alergogene biljke, dok koncentracije peludi različitih biljnih vrsta ovise uglavnom o klimatološkim i meteorološkim prilikama određenog područja. Zbog tih osobitosti nastanak preosjetljivosti i alergijskih bolesti na različite vrste peludi razlikuje se kod bolesnika u različitim područjima Zemlje. Biljke imaju različito vegetacijsko razdoblje kada stvaraju pelud. Tijekom razdoblja polenacije u zraku se nalaze velike koncentracije peluda tih biljaka, te jedna biljka može stvoriti i izbaci u zrak nekoliko milijuna peludnih zrnaca dnevno. U osoba koje su senzibilizirane na te peludi dodir epitopa Fab fragmenta imunoglobulina E s peludnim matriksom iz unutrašnjosti peludnog zrnca pokreće alergijsku kaskadu. Puca membrana mastocita i drugih alergijskih stanica uz izlučivanje preformiranih medijatora histamina i pokretanje ciklusa arahidonske kiseline te stvaranje novih citokina, kemokina i ostalih supstancija poput leukotrijena i prostaglandina. Izlučeni citokini i medijatori pomoću adhezijskih molekula i ostalih receptora na ciljnim organima pokreću alergijsku reakciju s vazodilatacijom, bronhospazmom i neuroeksitacijom, pa se javljaju značajne tegobe za bolesnika i klinička slika alergijskog rinitisa i/ili astme.

Pelud kao uzročnik alergijskih bolesti

Osobitost sezonskih alergija čiji su uzročnici peludi raznih biljaka je pojavnost svake godine u istom godišnjem dobu, približno uvijek u isto vrijeme tijekom polinacije one biljke i/ili biljaka na čiju je pelud pacijent preosjetljiv. U našim krajevima preosjetljivost na peludi je različita u području umjerene kontinentalne klime u unutrašnjosti od one mediteranske klime u obalnom pojasu. U Hrvatskoj je najveći broj bolesnika preosjetljiv na pelud trava, gotovo podjednako učestala je senzibilizacija na pelud korova, dok je najmanji broj bolesnika osjetljiv na pelud stabala. Inače se pelud stabala u našim krajevima javlja prva nakon snijega. Polenaciju počinje pelud stabala lijeske (*Corylus avellana*) i johe (*Alnus niger*), najčešće polovicom veljače. Oko polovice ožujka u zraku se javlja pelud breze (*Betula verrucosa*), u svibnju slijedi hrast (*Quercus rubor*). Ova su stabla najčešći uzročnici preosjetljivosti u nas, ali je moguće da osobe razviju senzibilizaciju i na pelud vrbe, akacije, topole, platane, jablana, brijesta, jasena, bora... U kasno proljeće, u travnju i svibnju, u zraku je velika količina peluda trava, što najčešće traje do polovice lipnja. Tada završavaju visoke koncentracije peludi u zraku (i stabla i trave), i neko je vrijeme zrak „čist“. No već u kolovozu, za vrijeme vrlo toplih godina (a kakva bi mogla biti ova, sudeći po dosadašnjim temperaturama zraka) pojavljuje se pelud korova. Najčešće tegobe uzrokuje pelud korova limundžika (*Ambrosia elatior*) i divljeg pelina (*Artemisia vulgaris*), ali smetnje mogu prouzročiti i oni trputca, maslačka, kiseliče itd. Moderni istraživanja rasprostranjenosti peluda upotrebom standardizirane volumetrijske metode počela su u Zagrebu 2002. godine i omogućila praćenje trendova u incidenciji peludnih alergija, lakše provođenje preventivnih mjera, kao i pravodobni početak liječenja. Danas postoje redovita izvješća o koncentraciji peludi u zraku koja se mogu pročitati u tisku, čuti na radiju ili naći na Internetu (adrese: www.plivazdravlje.hr i www.publichealth-Zagreb.hr).

Pelud korova i ambrozija

Jedan od najagresivnijih predstavnika peludi, koji zadaje brige sve većem broju bolesnika, alergijska je senzibilizacija na pelud ambrozije, hrvatskog naziva limundžik zbog svojih žutih cvjetova (lat.

Ambrosia artemisiifolia ili *Ambrosia elatior*). U staroj Grčkoj ambrozijom su zvali hranu bogova. Sjeme ovog agresivnog korova stiglo je Europu potkraj 19. stoljeća iz Sjeverne Amerike zajedno sa sje-
menom djeteline. Pradomovina ambrozije je jug sjevernoameri-
čkog kontinenta. U početku je pelud ambrozije bio entomofilan,
što znači da su ga raznosile pčele. Biljka je evoluirala te je pelud
ambrozije postao anemofilan, što znači da ga u svrhu oplodivanja
raznosi vjetar. Čim nastane, pelud ambrozije odlazi u zrak, te ga vje-
tar raznosi kilometrima. Ambrozija je korov koji raste u kulturama
kukuruzna, soje, suncokreta, šećerne repe, uz povrtnice, u voćnjaci-
ma i vinogradima. Najbolje raste na sunčanom i nedovoljno obra-
đenom zemljištu, uz prometnice te u zapuštenim vrtovima, a može
narasti i do metar i pol visine. Svaka biljka proizvede od 60.000 do
150.000 sjemenki, koje u zemlji mogu preživjeti više od 30 godina,
čak izdržati i smrzavanje. Kako se osim vjetrom pelud ovog koro-
va širi i raznim drugim načinima (npr. na gumama automobila)
rasprostranjenost u Europi povećala se čak deset puta u posljednjih
trideset godina prošlog stoljeća. Smatra se da se područje zahvaće-
no ambrozijom u Europi širi svake godine oko 15 km.

Ambrozija stvara i izlučuje pelud od početka kolovoza do kraja
rujna. Svaka biljka može stvoriti oko stotinu milijuna zrnaca peludi,
koja raznošena vjetrom mogu putovati i do 300 kilometara. Zrnca
peludi, najčešće veličine oko 1/200 mm, našem oku nevidljivo, u
toplom i vlažnom okolišu sluznice nosa nabubri i pukne mu opna,
što pokrene alergijsku reakciju. Kada se alergijska reakcija iz sluz-
nice gornjih dišnih putova spusti niže, u pluća, uzrokuje kontrak-
ciju, spazam mišića dišnih putova (bronha), te otežava protok
zraka. Osobe osjećaju teškoće pri disanju, uz „pritisak ili težinu u
prsima“, što su znakovi astme. Prag koji izaziva alergijsku reakciju
vrlo je nizak. Koncentracija peludnih zrnaca veća od 20/m³ zraka
može izazvati simptome alergije i rinitisa. Neki su bolesnici toliko
osjetljivi da im se tegobe alergije javljaju potkraj ljeta već na pola
puta s mora do mjesta njihovog stanovanja na kontinentu.

Dijagnostičke metode u alergologiji

U dijagnostici alergijskih bolesti nužno je napraviti dobar klinički
pregled i dijagnostičke pretrage, nakon čega se može postaviti dija-
gnoza. Ključno je prepoznavanje simptoma alergije na temelju
tegoba bolesnika. Bolesnici koji su često prehladeni, više od pet puta
godišnje, oni koji često trebaju (i uzimaju) antibiotike, bolesnici
koji kronično kašlju, osobito noću te bolesnici kojima se javlja ste-
zanje u prsima, ponekad praćeno čujnim disanjem, predstavljaju
osobe za koje treba posumnjati na alergije ili astmu. Kada se posta-
vi sumnja na alergijsku bolest, nužni i neizostavni dijagnostički
postupak predstavlja alergološko kožno testiranje ubodnom (prick)
metodom. Na kožu podlaktice stave se kapljice alergena (standar-
dni set inhalacijskih alergena sadržava 10 alergena), koje se unesu
u površinski sloj kože ubodom lancete. Nakon 15-30 minuta očita-
va se reakcija na koži. Ako je test pozitivan, na mjestu uboda
alergena na koji postoji senzibilizacija nastat će „plik“ (urtika): okru-
glo uzdignuće kože s bljedilom, uz okolno crvenilo, praćeno svrbe-
žom. Kožni test odlično korelira s kliničkim simptomima astme
i/ili rinitisa, te se pouzdano može zaključiti koji je alergen odgovo-
ran za respiratornu alergijsku bolest, npr. neka vrsta peludi, grinje,
dlaka životinja ili plijesan.

Nakon kožnog alergološkog testa, koji treba napraviti kod svake
sumnje na alergijsku etiologiju bolesti, u nejasnim situacijama ili u
znanstvene svrhe radi se alergološka dijagnostika *in vitro*. Ona uklju-
čuje određivanje ukupnih i specifičnih IgE protutijela. Imunoglo-
bulin E ključan je u alergijskim reakcijama, no treba napomenuti
da normalna vrijednost ukupnog IgE nikako ne isključuje postojan-
je alergije. I uz urednu, normalnu ili čak nisku vrijednost ukupnog
IgE može biti značajno povišena razina specifičnog IgE usmjerenog
na neki alergen. To se osobito vidi kod sezonskog rinitisa uz senzi-
bilizaciju na pojedine peludi, gdje je vrijednost ukupnog alergena
posve normalna (ispod 100 IU/ml), a specifični IgE npr. na pelud
breze vrlo visok (npr. viši od 100 AU/ml, klasa 6+). Specifični IgE
može se izmjeriti i odrediti na oko 200 različitih alergena (prašin-

ske grinje kao *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides
farinae*, žohar – *Blattella germanica*, razne plijesni, dlaka mačke,
brojne pojedinačne peludi: *Betulla verrucosa*, *Phleum pratense*,
Ambrosia elatior, itd.). Kada se planira postupak specifične imuno-
terapije (alergijska vakcinacija), nužno je napraviti detaljnu alergo-
lošku dijagnostiku kako bi se za hiposenzibilizaciju mogli izabrati
alergeni koji najtočnije odgovaraju preosjetljivosti pojedine osobe.

Astma i testovi plućne funkcije

Ukoliko se posumnja na astmu, potrebno je radiološkom snimkom
pluća isključiti druge plućne bolesti kao uzrok tegoba. Ako je snim-
ka uredna, slijedi spirometrija, mjerenje vitalnog kapaciteta pluća
(FVC) i brzine protoka zraka kroz dišne putove – forsiranog ekspi-
racionog volumena pluća u prvoj sekundi (FEV1) i najvećeg vršnog
protoka (PEF). Navedeni parametri kriterij su za očitavanje nalaza, te
se pomoću njih procjenjuje stupanj težine astme i podešavaju doze
lijekova. Postoji mogućnost da je plućna funkcija u trenutku pre-
trage uredna, što ne isključuje astmu. Tada se provodi bronhopro-
vokacijsko testiranje metakolinom, pri čemu bolesnik udiše smje-
su zraka i farmakološke supstancije metakolina, koja će u osjetljivih
osoba izazvati suženje bronha. Ta pretraga predstavlja definitivnu
potvrdu dijagnoze astme.

Liječenje alergijskih bolesti

U liječenju alergijskih bolesti vrijede načela koja se primjenjuju
pri dobrom liječenju bilo koje druge bolesti: treba primijeniti pre-
ventivne mjere, odgovarajuće lijekove i mjere rehabilitacije, ukoli-
ko je potrebno. Alergijske bolesti pripadaju u skupinu bolesti u
kojih se stanje neuzimanjem lijekova značajno pogoršava. Tada
nastaju nepopravljive posljedice, poput komplikacija neliječene
šećerne bolesti ili povišenog tlaka. Redovitim uzimanjem lijekova u
astmi manje je izostanaka s posla i gubitaka radnih dana, uz odgo-
du i sprječavanje invaliditeta te podizanje kvalitete življenja.

Zaključak

Pojavnost alergija realno raste. Razlozi se točno ne znaju, ali su vje-
rojatno odgovorni kombinacija smanjene izloženosti infekcijama i
povećana izloženost alergenima zatvorenog prostora, uz pojavu novih
alergena vezanih uz stres te povećana zagađenost atmosfere. Najčešće
alergijske bolesti su na organima koji su u kontaktu s vanjskim oko-
lišem: nos – alergijski rinitis, koža – atopijski dermatitis, donji dišni
putovi – astma, i sluznica probavnog sustava – alergijske reakcije na
hranu. Preventivnim mjerama, ranim otkrivanjem bolesti i odgova-
rajućim liječenjem život s alergijama može se učiniti kvalitetnijim. **M**

LITERATURA

- Addo-Yobo EO, Woodcock A, Allotey A, Baffoe-Bonnie B, Strachan DP, Custovic A. Exercise-
induced bronchospasm and atopy in Ghana: two surveys ten years apart. *PLoS Med*.
2007;4(2):e70
- Bousquet J, Dutau G, Grimfeld A, de Prost Y. From atopic dermatitis to asthma. Paris: Expansion
Scientifique Francaise, 2002.
- Cohen SG, Samter M. Excerpts from classics in allergy. Carlsbad (CA): Symposia Foundation, 1992.
- Custovic A, Simpson A. What are we learning from genetic cohort studies?
Paediatr Respir Rev 2006;7 Suppl 1:S90-2.
- Duse M, Donato F, Porteri V, Piralì F, Spinoni V, Tosoni C, Vettore M, Lombardi C. High prevalence
of atopy, but not of asthma, among children in an industrialized area in North Italy: The
role of familial and environmental factors – a population-based study. *Pediatr Allergy
Immunol* 2007;18(3):201-8
- Fireman P, Slavín RG. Atlas of allergies. 2nd ed. Barcelona: Mosby-Wolfe, 1996.
- Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of US emergency department visits
for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(4):360-5.
- Kaplan AP. Allergy. 2nd ed. London, Philadelphia, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo:
WB Saunders Company, 1997.
- Mackay I. Rhinitis: Mechanisms and management. London – New York: Royal Society of
Medicine Services Limited, 1989.
- O'Byrne PM, Thomson NC, ed. Manual of asthma management. London, Philadelphia, Toronto,
Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company Ltd, 1995.
- Rihoux JP. The allergic reaction. 2nd ed. Belgium: UCB Pharmaceutical Sector – Braine/Alleud, 1993.
- Riley JF, West GB. The presence of histamine and tissue mast cells. *J Physiol* 1953;120(4):528-37.
- Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis.
J Allergy Clin Immunol. 2006;117(5):969-77.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the „hygiene hypothesis“.
Thorax 2000;55 Suppl 1:S2-10.
- von Pirquet C. Allergie. *Munch Med Wochenschr* 1906;53:1457-61.
- Wasserman SL. New millennium: The conquest of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(1)